ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ОРТОФЕН-ЗДОРОВ’Я ФОРТЕ

(ORTOPHEN- ZDOROVYE FORTE)

Склад:

діюча речовина: 1 таблетка містить диклофенаку натрію 50 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат; кросповідон; целюлоза мікрокристалічна; натрію кроскармелоза; магнію стеарат; кремнію діоксид колоїдний безводний; суха суміш «Acryl-eze white», що містить тальк, титану діоксид (Е 171), метакрилатний сополімер (тип С), натрію лаурилсульфат, натрію гідрокарбонат, кремнію діоксид; макрогол 6000; понсо 4 R (Е 124); азорубін (Е 122).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою, кишковорозчинні.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки|таблетки|, вкриті оболонкою, від рожевого до рожевого з червоним відтінком кольору. На поперечному розрізі видно два шари.

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні і протиревматичні засоби.

Код АТХ М01А В05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Препарат містить диклофенак натрію – речовину нестероїдної структури, що чинить виражену аналгетичну, протизапальну дію.

Він є інгібітором простагландинсинтетази (циклооксигенази).

In vitro диклофенак натрію у концентраціях, еквівалентних тим, що досягаються при лікуванні пацієнтів, не пригнічує біосинтез протеогліканів хрящової тканини.

Фармакокінетика. Хоча абсорбція відбувається повністю, початок дії може бути сповільненим у результаті проходження через шлунок, на що може вплинути прийом їжі, який уповільнює випорожнення шлунка. Середні пікові плазмові концентрації 1,48 ± 0,65 мкг/мл (1,5 мкг/мл = 5 мкмоль/л) досягаються у середньому через 2 години після застосування таблетки у дозі 50 мг.

Близько половини застосованого диклофенаку метаболізується під час першого проходження через печінку (ефект першого проходження); площа під кривою концентрації (AUC) після

прийому препарату внутрішньо становить приблизно половину від значення, отриманого при застосуванні еквівалентної парентеральної дози.

Фармакокінетичні характеристики препарату не змінюються при повторному застосуванні. Накопичення не відбувається за умови дотримування рекомендованого дозування.

Зв'язування диклофенаку з білками сироватки крові становить 99,7 %, з альбуміном – 99,4 %.

Диклофенак проникає у синовіальну рідину, де його C_{max} досягається на 2-4 години пізніше, ніж у плазмі крові. $T_{½}$ із синовіальної рідини становить 3-6 годин. Через 2 години після досягнення C_{max} у плазмі концентрація диклофенаку у синовіальній рідині залишається вищою; це явище спостерігається протягом 12 годин.

Диклофенак був виявлений у низькій концентрації (100 нг/мл) у грудному молоці в однієї жінки. Передбачувана кількість препарату, що потрапляє в організм немовляти з грудним молоком, еквівалентна дозі 0,03 мг/кг/добу.

Диклофенак метаболізується частково шляхом глюкуронізації незміненої молекули, але головним чином шляхом одноразового і багаторазового гідроксилювання і метоксилювання, що призводить до утворення декількох фенольних метаболітів, більша частина яких утворює кон'югати з глюкуроновою кислотою. Два з цих фенольних метаболітів біологічно активні, але значно менше, ніж диклофенак.

Загальний системний кліренс диклофенаку з плазми становить 263 ± 56 мл/хв (середнє значення ± СВ). Кінцевий $T_{½}$ з плазми крові становить 1-2 години. $T_{½}$ з плазми крові чотирьох метаболітів, зокрема двох фармакологічно активних, також нетривалий і становить 1-3 години. Близько 60 % застосованої дози препарату виводиться із сечею у вигляді глюкуронідного кон'югату інтактної молекули та у вигляді метаболітів, більшість із яких також перетворюється на глюкуронідні кон'югати. У незміненому вигляді виводиться менше 1 % диклофенаку. Решта застосованої дози препарату виводиться у вигляді метаболітів із калом.

Вплив віку пацієнта на всмоктування, метаболізм і виведення препарату не спостерігався, окрім того факту, що у п'яти пацієнтів літнього віку 15-хвилинна внутрішньовенна інфузія призвела до вищої на 50 % концентрації препарату у плазмі крові, ніж це очікувалося у молодих здорових осіб.

У пацієнтів із порушенням функції нирок, які отримували терапевтичні дози, можна не очікувати накопичення незміненої активної речовини, виходячи з кінетики препарату після одноразового застосування. У хворих із кліренсом креатиніну менше 10 мл/хв розрахункові рівноважні концентрації гідроксильованих метаболітів у плазмі були приблизно у 4 рази вищі, ніж у здорових осіб. Проте у кінцевому підсумку всі метаболіти виводилися із жовчю.

У хворих на хронічний гепатит або компенсований цироз печінки показники фармакокінетики, метаболізм диклофенаку аналогічні таким у пацієнтів без захворювань печінки.

Клінічні характеристики.

Показання.

l Запальні і дегенеративні форми ревматичних захворювань (ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондиліт, остеоартроз, спондилоартрити);

l больові синдроми з боку хребта;

l ревматичні захворювання позасуглобових м’яких тканин;

l гострі напади подагри;

l посттравматичні і післяопераційні больові синдроми, що супроводжуються запаленням і набряками, наприклад після стоматологічних і ортопедичних втручань;

l гінекологічні захворювання, що супроводжуються больовим синдромом і запаленням, наприклад первинна дисменорея або аднексит;

l як допоміжний засіб при тяжких запальних захворюваннях ЛОР-органів, що супроводжуються вираженим больовим синдромом, наприклад при фаринготонзиліті, отиті.

l Відповідно до загальних терапевтичних принципів, основне захворювання слід лікувати засобами базисної терапії. Гарячка сама по собі не є показанням для застосування препарату.

Протипоказання.

l Підвищена чутливість до компонентів препарату.

l Гостра виразка шлунка або кишечнику; гастроінтестинальна кровотеча або перфорація.

l Кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, що пов’язані з попереднім лікуванням нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП).

l Активна форма виразкової хвороби шлунка чи дванадцятипалої кишки/кровотечі або рецидивуюча виразкова хвороба/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих епізоди діагностованої виразки або кровотечі).

l III триместр вагітності.

l Запальні захворювання кишечнику (наприклад хвороба Крона або виразковий коліт).

l Печінкова недостатність.

l Ниркова недостатність (швидкість клубочкової фільтрації < 15 мл/хв/1,73 м^2).

l Застійна серцева недостатність (NYHA II-IV).

l Ішемічна хвороба серця у пацієнтів, які мають стенокардію, перенесений інфаркт міокарда.

l Цереброваскулярні захворювання у пацієнтів, які перенесли інсульт або мають епізоди транзиторних ішемічних атак.

l Захворювання периферичних артерій.

l Лікування періопераційного болю при аорто-коронарному шунтуванні (або використання апарату штучного кровообігу).

l Препарат, як і інші НПЗП, протипоказаний пацієнтам, у яких у відповідь на застосування

ібупрофену, ацетилсаліцилової кислоти або інших НПЗП виникають напади бронхіальної астми, ангіоневротичний набряк, кропив'янка або гострий риніт, поліпи носа та інші алергічні симптоми.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Нижче зазначено взаємодії, що спостерігалися при застосуванні диклофенаку у вигляді таблеток та/або в інших лікарських формах.

Літій. За умов одночасного застосування диклофенак може підвищити концентрацію літію у плазмі крові. Рекомендується моніторинг рівня літію у сироватці крові.

Дигоксин. За умов одночасного застосування диклофенак може підвищити концентрацію дигоксину у плазмі крові. Рекомендується моніторинг рівнів дигоксину у сироватці крові.

Діуретики та антигіпертензивні засоби. Як і інші НПЗП, супутнє застосування диклофенаку з діуретиками та антигіпертензивними засобами (наприклад β-блокаторами, інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ)) може призвести до зниження їх антигіпертензивного ефекту шляхом інгібування синтезу судинорозширювальних простагландинів. Таким чином, подібну комбінацію застосовувати із застереженням, а пацієнти, особливо літнього віку, мають перебувати під ретельним наглядом щодо рівня артеріального тиску. Пацієнти мають отримувати належну гідратацію, рекомендується також моніторинг ниркової функції після початку супутньої терапії і на регулярній основі після неї, особливо щодо діуретиків та інгібіторів АПФ, у зв'язку зі збільшенням ризику нефротоксичності.

Препарати, що спричиняють гіперкаліємію. Супутнє лікування калійзберігаючими діуретиками, циклоспорином, такролімусом або триметопримом може бути пов'язане зі збільшенням рівня калію у сироватці крові, тому моніторинг стану пацієнтів слід проводити частіше.

Антикоагулянти та антитромботичні засоби. Супутнє застосування може підвищити ризик кровотечі, тому рекомендується вжити застережних заходів. Хоча існуючі дані клінічних досліджень не свідчать про вплив диклофенаку на активність антикоагулянтів, існують окремі дані про збільшення ризику кровотечі у пацієнтів, які застосовують одночасно диклофенак та антикоагулянти. Тому для впевненості, що ніякі зміни у дозуванні антикоагулянтів не потрібні, рекомендований ретельний моніторинг стану таких пацієнтів. Як і інші НПЗП, диклофенак у високих дозах може тимчасово пригнічувати агрегацію тромбоцитів.

Інші НПЗП, включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2, і кортикостероїди. Одночасне застосування диклофенаку та інших НПЗП або системних кортикостероїдів може підвищити ризик шлунково-кишкової кровотечі або виразки. Слід уникати одночасного застосування двох або більше НПЗП.

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС). Супутнє застосування НПЗП і СІЗЗС може збільшувати ризик шлунково-кишкових кровотеч.

Протидіабетичні препарати. Диклофенак можна застосовувати разом з пероральними антидіабетичними засобами і не змінювати їх терапевтичний ефект. Проте є деякі

повідомлення про розвиток у таких випадках як гіпоглікемії, так і гіперглікемії, що зумовлювало необхідність зміни дози антидіабетичних засобів під час застосування диклофенаку. З цієї причини як застережний захід рекомендовано під час комбінованої терапії контролювати рівень глюкози у крові.

Також наявні окремі повідомлення про випадки метаболічного ацидозу при одночасному застосуванні з диклофенаком, особливо у пацієнтів з уже існуючими порушеннями функції нирок.

Метотрексат. Диклофенак може пригнічувати кліренс метотрексату у ниркових канальцях, що призводить до підвищення рівнів метотрексату. Слід дотримуватись обережності при призначенні НПЗП, включаючи диклофенак, менше ніж за 24 години до або після застосування метотрексату, оскільки у таких випадках може підвищуватися концентрація метотрексату у крові і посилюватися його токсична дія. Були зареєстровані випадки серйозної токсичності, коли інтервал між застосуванням метотрексату і НПЗП, включаючи диклофенак, був у межах 24 годин. Ця взаємодія опосередкована через накопичення метотрексату у результаті порушення ниркової екскреції у присутності НПЗП.

Циклоспорин і такролімус. Вплив диклофенаку, як і інших НПЗП, на синтез простагландинів у нирках може посилювати нефротоксичність циклоспорину та такролімусу. У зв’язку з цим диклофенак слід застосовувати у нижчих дозах, ніж для пацієнтів, які не застосовують циклоспорин та такролімус.

Антибактеріальні хінолони. Можливий розвиток судом у пацієнтів, які одночасно застосовували похідні хінолону і НПЗП. Це може спостерігатися у пацієнтів як з епілепсією і судомами в анамнезі, так і без них. Таким чином, слід проявляти обережність при вирішенні питання про застосування хінолону пацієнтам, які вже отримують НПЗП.

Фенітоїн. При застосуванні фенітоїну одночасно з диклофенаком рекомендується проводити моніторинг концентрацій фенітоїну у плазмі крові у зв’язку з очікуваним збільшенням впливу фенітоїну.

Колестипол і холестирамін. Ці препарати можуть спричинити затримку або зменшення всмоктування диклофенаку. Таким чином, рекомендується призначати диклофенак принаймні за 1 годину до або через 4-6 годин після застосування колестиполу/холестираміну.

Серцеві глікозиди. Одночасне застосування серцевих глікозидів і НПЗП може посилити серцеву недостатність, знизити ШКФ і підвищити рівні глікозидів у плазмі крові.

Міфепристон. НПЗП не слід застосовувати протягом 8-12 днів після застосування міфепристону, оскільки НПЗП можуть зменшити ефект міфепристону.

Інгібітори CYP2C9. Обережність рекомендується при спільному призначенні диклофенаку з інгібіторами CYP2C9 (наприклад з вориконазолом), що може призвести до значного збільшення C_{max} у плазмі крові та експозиції диклофенаку.

Індуктори CYP2C9. Необхідна обережність при одночасному призначенні диклофенаку з індукторами CYP2C9 (наприклад рифампіцином). Це може призвести до значного зменшення концентрації у плазмі крові та експозиції диклофенаку.

Особливості застосування|вживання|.

Загальні.

Щоб мінімізувати небажані ефекти, лікування слід розпочинати з найменшої ефективної дози протягом найкоротшого періоду часу, необхідного для контролю симптомів.

Слід уникати одночасного застосування препарату із системними НПЗП, такими як селективні інгібітори циклооксигенази-2, через відсутність будь-яких доказів синергічного ефекту і у зв'язку з потенційними адитивними побічними ефектами.
Плацебо-контрольовані дослідження виявили підвищений ризик розвитку тромботичних серцево-судинних і цереброваскулярних ускладнень при застосуванні певних селективних інгібіторів ЦОГ-2. Оскільки наразі немає порівняльних даних клінічних досліджень щодо тривалого застосування диклофенаку у максимальних дозах, подібний ризик не можна виключати. Безпосередня кореляція цього ризику із селективністю окремих НПЗП до ЦОГ-1/ЦОГ-2 наразі не встановлена. За відсутності таких даних перед призначенням диклофенаку слід проводити ретельну оцінку ризику та користі для пацієнтів з клінічно підтвердженою ішемічною хворобою серця, цереброваскулярними розладами, оклюзійними захворюваннями периферичних артерій або значними факторами ризику (такими як артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія, цукровий діабет, паління). Зважаючи на цей ризик, слід застосовувати мінімальну ефективну дозу протягом найкоротшого можливого терміну лікування.

Вплив НПЗП на нирки включає затримку рідини із набряками та/або артеріальною гіпертензією. Пацієнтам із порушеннями серцевої діяльності або іншими станами, що сприяють затримці рідини, диклофенак слід застосовувати з обережністю. Це також рекомендується пацієнтам, які одночасно приймають діуретики або інгібітори АПФ або схильні до підвищення ризику розвитку гіповолемії.

Наслідки, як правило, є більш серйозними у пацієнтів літнього віку. Слід бути обережними при призначенні препарату особам літнього віку. Необхідна обережність щодо пацієнтів літнього віку понад 65 років. Зокрема, рекомендується застосовувати найнижчу ефективну дозу ослабленим пацієнтам літнього віку або з низькою масою тіла.

Як і при застосуванні інших НПЗП, можуть спостерігатися алергічні реакції, у т. ч. анафілактичні/анафілактоїдні реакції, навіть без попереднього впливу диклофенаку. Реакції гіперчутливості можуть також прогресувати до синдрому Коуніса, серйозної алергічної реакції, яка може спричинити інфаркт міокарда. Симптоми таких реакцій можуть включати біль у грудях, що виникає в поєднанні з алергічною реакцією на диклофенак.

Завдяки своїм фармакодинамічним властивостям препарат, як і інші НПЗП, може маскувати ознаки і симптоми інфекції.

Препарат містить лактозу, тому, якщо у пацієнта встановлена непереносимість деяких цукрів, слід проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей препарат.

Понсо 4 R (Е 124) та азорубін (Е 122) можуть спричиняти алергічні реакції.

Вплив на травний тракт (ТТ). При застосуванні всіх НПЗП, як ЦОГ-2-селективних, так і ні, включаючи диклофенак, були зареєстровані випадки шлунково-кишкових кровотеч (випадки блювання кров'ю, мелени), утворення виразки або перфорації, які можуть бути летальними і статися у будь-який час у процесі лікування при наявності або

відсутності попереджувальних симптомів або попереднього анамнезу серйозних явищ з боку шлунково-кишкового тракту. Ці явища зазвичай мають більш серйозні наслідки у пацієнтів літнього віку. Якщо у пацієнтів, які отримують диклофенак, спостерігаються явища шлунково-кишкової кровотечі або утворення виразки, застосування препарату необхідно припинити.

Як і при застосуванні інших НПЗП, для пацієнтів із симптомами, що свідчать про порушення з боку ТТ, у разі призначення диклофенаку обов'язковим є медичний нагляд і особлива обережність. Ризик виникнення кровотечі, виразки або перфорації у ТТ збільшується з підвищенням дози НПЗП, зокрема диклофенаку.

Пацієнти літнього віку мають підвищену частоту небажаних реакцій на застосування НПЗП, особливо щодо шлунково-кишкової кровотечі і перфорації, які можуть бути летальними.

Щоб зменшити ризик такого токсичного впливу на ТТ, лікування слід починати і підтримувати найнижчими ефективними дозами. Для таких пацієнтів, а також тих, хто потребує супутнього застосування лікарських засобів, що містять низькі дози ацетилсаліцилової кислоти (АСК/аспірин) або інших лікарських засобів, які здатні підвищувати ризик небажаної дії на ТТ, слід розглянути питання про застосування комбінованої терапії із застосуванням захисних засобів (наприклад інгібіторів протонної помпи або мізопростолу). Пацієнти зі шлунково-кишковою токсичністю в анамнезі, особливо літнього віку, повинні повідомляти про будь-які незвичні абдомінальні симптоми (особливо кровотечі у ТТ). Застереження також потрібні для хворих, які отримують одночасно лікарські засоби, що можуть підвищити ризик виразки або кровотечі, такі як системні кортикостероїди, антикоагулянти (наприклад варфарин), антитромботичні засоби (наприклад АСК) або селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС).

Застосування НПЗП, включаючи диклофенак, може бути пов'язане з підвищенням ризику виникнення шлунково-кишкової неспроможності анастомозу. Рекомендується ретельне медичне спостереження при застосуванні диклофенаку після операції на шлунково-кишковому тракті.

Вплив на печінку. Ретельний медичний нагляд потрібен у випадку, якщо препарат призначати пацієнтам з порушенням функції печінки, оскільки їх стан може погіршитись.
Як і при застосуванні інших НПЗП, рівень одного або декількох ферментів печінки може підвищуватися при прийомі диклофенаку. Підвищення рівня ферментів було, як правило, оборотним після припинення застосування препарату.

Таке підвищення дуже часто спостерігалося при застосуванні диклофенаку в клінічних дослідженнях (приблизно у 15 % пацієнтів), але дуже рідко супроводжувалося клінічними симптомами. Більшість із цих випадків пов'язані з підвищеннями на межі норми. Часто (у 2,5 % випадків) спостерігалося помірне підвищення (від ≥ 3 до < 8 разів вище верхньої межі норми), тоді як частота виражених збільшень (≥ 8 разів вище верхньої межі норми) залишалася приблизно на рівні 1 %. Підвищений рівень печінкових ферментів супроводжувався клінічно вираженим ураженням печінки у 0,5 % випадків у вищезазначених клінічних дослідженнях.

Під час довготривалого лікування препаратом призначається регулярне спостереження за функціями печінки і рівнями печінкових ферментів як застережний захід. Якщо порушення функції печінки зберігаються або погіршуються та якщо клінічні ознаки або симптоми можуть бути пов'язані з прогресуючими захворюваннями печінки або якщо спостерігаються інші прояви (наприклад еозинофілія, висипання),

застосування препарату слід припинити. Окрім підвищення рівня печінкових ферментів, були рідкісні повідомлення про тяжкі реакції з боку печінки, включаючи жовтяницю та фульмінантний гепатит, некроз печінки та печінкову недостатність, які в окремих випадках призводили до смерті.

Перебіг захворювань, таких як гепатити, може проходити без продромальних симптомів. Застереження необхідні у разі, якщо препарат застосовується пацієнтам з печінковою порфірією, через імовірність провокування нападу.

Вплив на нирки. НПЗП, включаючи диклофенак, знижують рівень простагландинів, які є важливими для підтримки ниркового кровотоку. Оскільки при лікуванні НПЗП, включаючи диклофенак, часто (1-10 %) були зареєстровані випадки затримки рідини, набряків та гіпертензії, особливу увагу слід приділити пацієнтам з порушеннями функції серця або нирок, артеріальною гіпертензією в анамнезі, пацієнтам літнього віку, пацієнтам, які отримують супутню терапію діуретиками або препаратами, що суттєво впливають на функцію нирок, а також пацієнтам із суттєвим зниженням позаклітинного об'єму рідини з будь-якої причини, наприклад до або після серйозного хірургічного втручання. У таких випадках як застережний захід рекомендується моніторинг ниркової функції. Припинення терапії зазвичай зумовлює повернення до стану, який передував лікуванню.

Вплив на шкіру. У зв'язку із застосуванням диклофенаку у дуже рідких випадках були зареєстровані серйозні реакції з боку шкіри (деякі з них були летальними, включаючи ексфоліативний дерматит, синдром Стівенса-Джонсона, синдром Лайєлла та генералізоване бульозне фіксоване медикаментозне висипання, а також синдром гіперчутливості до препарату з еозинофілією та системними симптомами (DRESS)). У пацієнтів найвищий ризик розвитку цих реакцій спостерігається на початку курсу терапії: поява реакції відзначається у більшості випадків протягом першого місяця лікування. Застосування препарату необхідно припинити при першій появі шкірних висипань, ураженнях слизової оболонки або при появі будь-яких інших ознак підвищеної чутливості.

СЧВ і змішані захворювання сполучної тканини. У пацієнтів із системним червоним вовчаком (СЧВ) і змішаними захворюваннями сполучної тканини може спостерігатися підвищений ризик розвитку асептичного менінгіту.

Серцево-судинні і цереброваскулярні ефекти. Лікування препаратом, як правило, не рекомендується пацієнтам із діагностованими серцево-судинними захворюваннями (серцева недостатність, ішемічна хвороба серця, захворювання периферичних артерій) або неконтрольованою артеріальною гіпертензією.

Призначати диклофенак пацієнтам зі значними факторами ризику кардіоваскулярних явищ (таких як артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія, цукровий діабет, куріння) можна лише після ретельної клінічної оцінки і тільки у дозах до 100 мг на добу при курсі лікування більше 4 тижнів. Оскільки кардіоваскулярні ризики, пов'язані із застосуванням диклофенаку, можуть зростати зі збільшенням дози та тривалості лікування, його необхідно застосовувати якомога коротший період та у найнижчій ефективній дозі. Слід періодично переглядати потребу пацієнта у застосуванні диклофенаку для полегшення симптомів та відповідь на терапію особливо якщо лікування триває більше 4 тижнів.

Для пацієнтів з наявністю в анамнезі артеріальної гіпертензії та/або застійної серцевої недостатності легкого або помірного ступеня тяжкості необхідним є проведення відповідного моніторингу і надання рекомендацій, оскільки у зв'язку із застосуванням НПЗП, включаючи

диклофенак, були зареєстровані випадки затримки рідини та набряків.

Лікарський засіб необхідно застосовувати з обережністю пацієнтам, які приймають супутні діуретики або інгібітори АПФ або у яких підвищений ризик гіповолемії.

Існуючі дані свідчать, що диклофенак, особливо у високих дозах (150 мг/добу) і при тривалому застосуванні, може незначно підвищувати ризик розвитку артеріальних тромботичних подій (наприклад інфаркту міокарда або інсульту).

Пацієнтам з неконтрольованою артеріальною гіпертензією, застійною серцевою недостатністю, стійкою ішемічною хворобою серця, захворюваннями периферичних артерій та/або цереброваскулярною хворобою призначати диклофенак не рекомендовано. У разі необхідності застосування можливе лише після ретельної оцінки ризику/користі тільки у дозуванні не більше 100 мг на добу протягом не більше 4 тижнів.

Пацієнти повинні бути проінформовані щодо можливості виникнення серйозних антитромбічних явищ (біль у грудях, задишка, слабкість, порушення мовлення), які можуть відбутися у будь-який час. У цьому випадку треба негайно звернутися до лікаря.

Вплив на гематологічні показники. При тривалому застосуванні даного препарату, як і інших НПЗП, рекомендується моніторинг аналізу крові з лейкоцитарною формулою.

Препарат може тимчасово пригнічувати агрегацію тромбоцитів. Слід ретельно спостерігати за станом пацієнтів з порушенням гемостазу, геморагічним діатезом або гематологічними порушеннями.

Астма в анамнезі. У пацієнтів з астмою, сезонним алергічним ринітом, набряком слизової оболонки носа (тобто назальними поліпами), хронічними обструктивними захворюваннями легень або хронічними інфекціями дихальних шляхів (особливо такими, що пов’язані з алергічними, подібними до ринітів, симптомами) частіше виникають реакції на НПЗП, такі як загострення астми (так звана непереносимість аналгетиків/аналгетична астма), набряк Квінке або кропив’янка. У зв’язку з цим щодо таких пацієнтів рекомендовано спеціальні застережні заходи (готовність до надання невідкладної допомоги). Це також стосується пацієнтів з алергічними реакціями на інші речовини, такими як висипання, свербіж або кропив’янка.

Як і інші препарати, що пригнічують активність простагландинсинтетази, диклофенак натрію та інші НПЗП можуть спровокувати розвиток бронхоспазму у пацієнтів з бронхіальною астмою, або її наявністю в анамнезі.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Починаючи з 20-го тижня вагітності, застосування диклофенаку може призвести до порушення функції нирок у плода, що може викликати олігогідрамніон, а у деяких випадках – ниркову недостатність у новонародженого. Ці побічні ефекти спостерігаються в середньому через кілька днів або тижнів лікування, хоча у рідкісних випадках олігогідрамніон розвивався вже через 48 годин після початку застосування НПЗП. Олігогідрамніон часто, але не завжди минає після припинення лікування НПЗП. Ускладнення тривалого олігогідрамніону можуть включати, наприклад, контрактури

кінцівок та затримку розвитку легенів. У деяких постмаркетингових клінічних спостереженнях неонатальна ниркова недостатність вимагала проведення інвазивних процедур, таких як обмінне переливання крові або діаліз.

Крім того, повідомлялося про звуження артеріальної протоки після лікування у II триместрі, яке зникає в більшості випадків після припинення лікування.

Якщо лікування препаратом триває більше ніж 48 годин, слід розглянути доцільність ультразвукового моніторингу навколоплідної рідини та серця плода. У разі виникнення олігогідрамніону або звуження артеріальної протоки необхідно відмінити препарат та провести відповідне лікування згідно з клінічною практикою.

Інгібування синтезу простагландинів може негативно позначитися на перебігу вагітності та/або розвитку ембріона/плода. Існують дані епідеміологічних досліджень, які свідчать про підвищений ризик викиднів та/або ризик розвитку серцевих вад і гастрошизису після застосування інгібітору синтезу простагландинів на ранніх термінах вагітності. Абсолютний ризик серцево-судинних вад був збільшений з менш ніж 1 % до приблизно 1,5 %. Вважається, що цей ризик пропорційний введеній дозі і тривалості лікування.

Було показано, що у тварин введення інгібітору синтезу простагландинів призводить до збільшення пре- і постімплантаційної втрати і летальності ембріона/плода. Крім того, у тварин, які отримували інгібітор синтезу простагландинів у період органогенезу, була зареєстрована підвищена частота різних вад розвитку, у т. ч. з боку серцево-судинної системи.

У I і II триместрах вагітності препарат можна призначати лише тоді, коли очікувана користь для жінки перевищує потенційний ризик для плода. Якщо препарат застосовує жінка, яка прагне завагітніти, або у I чи II триместрі вагітності, доза препарату має бути якомога нижчою, а тривалість лікування – якомога коротшою.

Під час III триместру вагітності всі інгібітори синтезу простагландинів можуть впливати на плід таким чином:

- серцево-легенева токсичність (з передчасним закриттям артеріальної протоки і легеневою гіпертензією);

- порушення функції нирок, що може прогресувати до ниркової недостатності з олігогідрамніоном (див. вище).

На матір і новонародженого, а також наприкінці вагітності:

- можливі подовження часу кровотечі, антиагрегантний ефект, який може спостерігатися навіть при дуже низьких дозах;

- пригнічення скорочень матки, що призводить до затримки або подовження пологів.

Отже, препарат протипоказаний під час III триместру вагітності.

Годування груддю. Як і інші НПЗП, диклофенак у незначній кількості виділяється у грудне молоко. У зв’язку з цим препарат не слід застосовувати жінкам у період годування груддю, щоб уникнути небажаного впливу на немовля. Якщо лікування є необхідним, годування груддю слід припинити.

Фертильність у жінок. Як і інші НПЗП, препарат може негативно впливати на жіночу

фертильність, тому не рекомендується призначати препарат жінкам, які планують вагітність. Для жінок, які мають проблеми із зачаттям або проходять дослідження на безпліддя, слід розглянути доцільність відміни препарату. На підставі відповідних даних досліджень на тваринах неможливо виключити порушення репродуктивної функції у самців. Релевантність цих даних для людини не встановлена.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Пацієнтам, у яких під час терапії препаратом виникають порушення зору, запаморочення, вертиго, сонливість, порушення з боку центральної нервової системи, млявість або втомлюваність, не слід керувати автотранспортом або працювати зі складними механізмами.

Спосіб застосування|вживання| та дози. Для того щоб мінімізувати небажані ефекти, препарат слід застосовувати у найменших ефективних дозах протягом найкоротшого періоду часу, необхідного для контролю симптомів, враховуючи завдання лікування у кожного окремого пацієнта. Таблетки бажано приймати перед вживанням їжі, запиваючи рідиною, їх не можна ділити або розжовувати.

Початкова доза препарату зазвичай становить 100-150 мг на добу. При невиражених симптомах, а також при тривалій терапії достатньо дози 75-100 мг на добу. Добову дозу розподіляти на 2-3 прийоми. Для уникнення нічного болю або ранкової скутості суглобів лікування препаратом можна доповнити призначенням ректальних супозиторіїв перед сном. Добова доза препарату не має перевищувати 150 мг.

При первинній дисменореї добову дозу підбирати індивідуально, зазвичай вона становить 50-150 мг. Початкова доза може бути 50-100 мг на добу, але у разі необхідності її можна збільшити протягом кількох менструальних циклів до максимальної, що становить 150 мг на добу. Рекомендована максимальна добова доза препарату становить 150 мг. Застосування препарату слід починати після виникнення перших больових симптомів і продовжувати декілька днів, залежно від динаміки регресії симптомів.

Дітям віком від 14 до 18 років препарат застосовувати від 75 до 150 мг на добу за 2 чи 3 прийоми.

Добова доза препарату не має перевищувати 150 мг.

При необхідності призначення диклофенаку натрію у дозі 75 мг застосовувати препарат у відповідному дозуванні або лікарській формі.

Пацієнти літнього віку (віком від 65 років): хоча у пацієнтів літнього віку фармакокінетика препарату не погіршується до будь-якого клінічно значущого ступеня, НПЗП мають застосовуватися з особливою обережністю у пацієнтів літнього віку, які, як правило, більш схильні до розвитку небажаних реакцій. Зокрема, для ослаблених пацієнтів літнього віку або для пацієнтів з низьким показником маси тіла рекомендується застосовувати найнижчі ефективні дози; також пацієнтів необхідно обстежити щодо шлунково-кишкових кровотеч при лікуванні НПЗП.

Наявні кардіоваскулярні захворювання або значні фактори ризику: призначати диклофенак

пацієнтам зі значними факторами ризику кардіоваскулярних явищ (такими як артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія, цукровий діабет, куріння) можна лише після ретельної клінічної оцінки та, якщо його застосовують більше 4 тижнів, у максимальних добових дозах до 100 мг (див. «Особливості застосування»). Оскільки кардіоваскулярні ризики диклофенаку можуть зростати зі збільшенням дози та тривалості лікування, його необхідно застосовувати якомога коротший період та у найнижчій ефективній дозі. Слід періодично переглядати потребу пацієнта у застосуванні диклофенаку для полегшення симптомів та відповідь на терапію.

Пацієнти з порушенням функції нирок: лікарський засіб протипоказаний пацієнтам з нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації < 15 мл/хв/1,73 м^2).

Спеціальних досліджень за участю пацієнтів з порушенням функції нирок не проводилось, рекомендацій щодо корекції дози немає. Необхідно з обережністю призначати лікарський засіб пацієнтам із порушення функції нирок.

Пацієнти з порушенням функції печінки: лікарський засіб протипоказаний пацієнтам з печінковою недостатністю.

Спеціальних досліджень за участю пацієнтів з порушенням функції печінки не проводилось, рекомендацій щодо корекції дози немає. Необхідно з обережністю призначати лікарський засіб пацієнтам із середнім або тяжким ступенем порушення функції печінки.

Діти. Препарат не застосовувати дітям віком до 14 років через високий вміст у ньому діючої речовини.

Передозування. Типової клінічної картини, характерної для передозування диклофенаку, не існує. Передозування може спричинити такі симптоми як головний біль, нудота, блювання, біль в епігастрії, шлунково-кишкова кровотеча, діарея, запаморочення, дезорієнтація, збудження, кома, сонливість, шум у вухах або судоми. Гостра ниркова недостатність і ураження печінки можливі у разі тяжкої інтоксикації.

Лікування. Лікування гострого отруєння НПЗП, включаючи диклофенак, полягає у проведенні підтримуючої і симптоматичної терапії. Це стосується лікування таких проявів, як артеріальна гіпотензія, ниркова недостатність, судоми, шлунково-кишкові розлади, пригнічення дихання. Малоймовірно, що такі специфічні лікувальні заходи як форсований діурез, діаліз або гемоперфузія, будуть ефективними для виведення НПЗП, включаючи диклофенак, оскільки активні речовини цих препаратів значною мірою зв’язуються з білками крові і піддаються інтенсивному метаболізму. Після прийому потенційно токсичних доз може бути застосоване активоване вугілля, а після прийому потенційно небезпечних для життя доз – проведення знезараження шлунка (наприклад викликання блювання, промивання шлунка).

Побічні реакції. Нижчезазначені небажані ефекти включають явища, про які повідомлялося за умов короткострокового або довготривалого застосування диклофенаку.

З боку крові і лімфатичної системи: тромбоцитопенія; лейкопенія; анемія (включаючи гемолітичну анемію та апластичну анемію); агранулоцитоз.

З боку імунної системи: гіперчутливість; анафілактичні та анафілактоїдні реакції (включаючи артеріальну гіпотензію і шок); ангіоневротичний набряк (включаючи набряк обличчя).

Психічні порушення: дезорієнтація; депресія; безсоння; дратівливість; нічні кошмари; психотичні порушення.

З боку нервової системи: головний біль; запаморочення; сонливість; втомлюваність; парестезії; порушення пам'яті; судоми; занепокоєння; тремор; асептичний менінгіт; розлади смаку; інсульт; сплутаність свідомості; галюцинації; порушення чутливості; загальне нездужання.

З боку органів зору: зорові порушення; затуманення зору; диплопія; неврит зорового нерва.

З боку органів слуху і лабіринту: вертиго; дзвін у вухах; розлади слуху.

З боку серцево-судинної системи: відчуття серцебиття; біль у грудях; серцева недостатність; інфаркт міокарда; артеріальна гіпертензія; артеріальна гіпотензія; васкуліт; синдром Коуніса.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки і середостіння: астма (включаючи задишку); пневмоніт.

З боку шлунково-кишкового тракту: нудота; блювання; діарея; диспепсія; біль у животі; метеоризм; анорексія; гастрит; шлунково-кишкова кровотеча, гематемезис, мелена, геморагічна діарея; виразки шлунка і кишечнику, що супроводжуються або не супроводжуються кровотечею, гастроінтестинальним стенозом чи перфорацією (іноді летальні, особливо у пацієнтів літнього віку), які можуть призвести до перитоніту; коліт (включаючи геморагічний коліт, ішемічний коліт і загострення виразкового коліту або хвороба Крона); запор; стоматит (включаючи виразковий стоматит); глосит; порушення функції стравоходу; діафрагмоподібний стеноз кишечнику; панкреатит.

Лікарський засіб може спричинити хронічні запальні стани з псевдомембранами та стриктурами в дистальному відділі кишечнику (тонка кишка та товста кишка).

З боку гепатобіліарної системи: підвищення рівня трансаміназ; гепатит; жовтяниця; розлади печінки; блискавичний гепатит; некроз печінки; печінкова недостатність.

З боку шкіри і підшкірної клітковини: висипання (у тому числі з частотою «невідомо»: фіксоване медикаментозне висипання, генералізоване бульозне фіксоване медикаментозне висипання); кропив'янка; висипання у вигляді пухирів; екзема; еритема; мультиформна еритема; синдром Стівенса-Джонсона; синдром Лайєлла; ексфоліативний дерматит; випадіння волосся; реакції фоточутливості; пурпура, у т. ч. алергічна; свербіж; синдром гіперчутливості до препарату з еозинофілією та системними симптомами (DRESS).

З боку нирок і сечовидільної системи: затримка рідини в організмі; набряк; гостра ниркова недостатність; гематурія; протеїнурія; інтерстиціальний нефрит; нефротичний синдром; папілярний некроз нирки.

З боку репродуктивної системи і молочних залоз: імпотенція.

Існуючі дані свідчать про підвищений ризик тромботичних ускладнень (наприклад інфаркту міокарда чи інсульту), пов’язаних із застосуванням диклофенаку, зокрема у високих терапевтичних дозах (150 мг на добу) та при тривалому застосуванні.

Зорові порушення.

Такі зорові порушення, як порушення зору, погіршення зору і диплопія, є ефектами класу НПЗП і, як правило, оборотні після відміни препарату. Найбільш імовірний механізм порушень зору – це інгібування синтезу простагландинів та інших споріднених сполук, що внаслідок порушення регуляції ретинального кровотоку може змінити регуляцію артеріального тиску в сітківці ока та спричинити зміни гостроти зору. Якщо такі симптоми виникають під час лікування диклофенаком, необхідно провести офтальмологічне дослідження для виключення інших можливих причин.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. Таблетки № 10 (10×1), № 30 (10×3) у блістерах у коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ «КОРПОРАЦІЯ «ЗДОРОВ’Я».

Товариство з обмеженою відповідальністю «ФАРМЕКС ГРУП».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.
Україна, 61013, Харківська обл., місто Харків, вулиця Шевченка, будинок 22.

(ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ «КОРПОРАЦІЯ «ЗДОРОВ’Я»)

Україна, 08301, Київська обл., місто Бориспіль, вулиця Шевченка, будинок 100.

(Товариство з обмеженою відповідальністю «ФАРМЕКС ГРУП»)